

61

Int. Cl.:

A 61 k, 13/00

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

BEST AVAILABLE COPY

DEUTSCHES PATENTAMT



62

Deutsche Kl.: 30 h, 2/35

10

11

21

22

43

Offenlegungsschrift 1792 207

Aktenzeichen: P 17 92 207.5

Anmeldetag: 3. August 1968

Offenlegungstag: 4. November 1971

Ausstellungspriorität: —

24

Unionspriorität

32

Datum: 8. August 1967

33

Land: Großbritannien

81

Aktenzeichen: 36270-76

54

Bezeichnung: Pharmazeutische Präparate

71

Zusatz zu: —

32

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Fisons Pharmaceuticals Ltd.,
Loughborough, Leicester (Großbritannien)

Vertreter gem. § 16 PatG: Schalk, W., Dr.; Wirth, P., Dipl.-Ing.;
Dannenberg, G. E. M., Dipl.-Ing.; Schmied-Kowarzik, V., Dr.;
Weinhold, P., Dr.; Patentanwälte, 6000 Frankfurt

72

Als Erfinder benannt: Hartley, Philip Saxton, Springfield, Kegworth;
Gunning, Stephen Raymond,
East Leake, Loughborough; Leicester (Großbritannien)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): 16. 3. 1970

PATENTANWÄLTE

DR. W. SCHALK · DIPL.-ING. P. WIRTH · DIPL.-ING. G. DANNENBERG

DR. V. SCHMIED-KOWARZIK · DR. P. WEINHOLD

6 FRANKFURT AM MAIN
GR. ESCHENHEIMER STR. 39

1792207

36 270/67

Wd/Be

Fisons Pharmaceuticals Limited,
12 Derby Road,
Loughborough,
Leicestershire, England

Pharmazeutische Präparate

Die vorliegende Erfindung betrifft verbesserte pharmazeutische Präparate für orale Inhalation.

Insbesondere betrifft die Erfindung pharmazeutische Präparate, die in einem Luftstrom durch ein Staubfließverfahren ("fluidisation technique") unter Ausnutzung der Saugfunktion des Inhalators als Hauptenergiequelle dispergiert werden sollen. Das Staubfließverfahren beruht darauf, daß Pulver in einem Behälter gleichzeitig einer Rotation und Vibration unterworfen wird. Das Verfahren kann in dem Dispenser, wie er in der französischen Patentschrift 1 471 722 beschrieben ist, durchgeführt werden. Ein Beispiel einer derartigen Vorrichtung ist eine solche, bei der ein hohles, längliches Gehäuse vorgesehen ist, das an beiden Enden ein oder mehrere, für den Durchgang von Luft geeignete Öffnungen hat,

109845/1774

wobei das eine Ende zur Einführung in den Mund geeignet ist. In dem Gehäuse ist eine propellerähnliche Vorrichtung drehbar auf einer festen Welle koaxial zu der Längsachse des Gehäuses angebracht. Diese propellerähnliche Vorrichtung hat an dem Teil, der dem zur Einführung in den Mund angepaßten Ende des Gehäuses abgewandt ist, Befestigungsmittel für einen Behälter, wie z.B. eine Kapsel aus Gelatine oder ähnlichem Material für das zu inhalierende Arzneimittel.

Inhalationsmedikamente sollten eine geregelte Korngröße haben, damit ein maximales Eindringen in die Lungen erzielt werden kann. Ein geeigneter Korngrößenbereich beträgt 0,01 bis 10, gewöhnlich 1 bis 10 Mikron. Pulver dieser Teilchengröße können jedoch nach dem oben genannten Verfahren nicht leicht verwirbelbar werden, da zwischen den einzelnen Teilchen Kohäsionskräfte wirken.

Es wurde nun gefunden, daß derartige Teilchen leicht verwirbelbar gemacht werden können und dadurch zur Inhalation durch ein Staubfließverfahren geeignet werden, wenn die fein zerteilten Medikamente oder pharmazeutisch aktiven Materialien mit einem gröberen Trägermedium gemischt werden, dessen Teilchengrößen innerhalb eines gegebenen Bereiches liegen.

Das erfindungsgemäße pharmazeutische Pulverpräparat zur Inhalation umfaßt daher eine Mischung aus einem festen, fein zerteilten Medikament mit einer effektiven Teilchengröße von 0,01 bis 10 Mikron und einem festen pharmazeutisch verwendbaren wasser-

109845/1774

löslichen Träger mit einer effektiven Teilchengröße von 30 bis 80 Mikron. Gemäß einer bevorzugten Ausgestaltung der Erfindung ist das Präparat im wesentlichen frei von Teilchen einer effektiven Teilchengröße von 11 bis 29 Mikron.

Erfindungsgemäß wird zwischen einem einzelnen Teilchen von gegebener Größe und einem Agglomerat der gleichen Größe, welches sich aus feineren Einzelteilchen zusammensetzt, kein Unterschied gemacht. Daher wird hier und in den Ansprüchen der Begriff "effektive Teilchengröße" verwendet, um die "scheinbare" Teilchengröße eines Körpers ohne Berücksichtigung der Zahl der einzelnen Teilchen, welche diesen Körper bilden, anzugeben. Die hier genannten effektiven Teilchengrößen entsprechen den Messungen mit einem "Coulterzähler".

Zum Messen der Teilchengröße mit einem "Coulterzähler" wird die zu untersuchende Probe in einem Elektrolyt, in welchem ein Glasrohr getaucht ist, dispergiert. Die Wand des Glasrohres weist eine Öffnung auf, an deren beiden Seiten in der Rohrwand Elektroden angebracht sind. Das Rohr wird so weit eingetaucht, daß Öffnung und Elektroden unter dem Flüssigkeitsspiegel sind. Die Suspension wird durch die Öffnung in dem Glasrohr fließen gelassen und bei Durchgang eines jeden Teilchens durch die Öffnung wird dessen Volumen an Elektrolyt verdrängt, wodurch sich der Widerstand quer zur Öffnung verändert. Diese Änderung des Widerstands wird in einen Spannungsstoß umgewandelt, dessen Amplitude dem Volumen des Teilchens proportional ist.

109845/1774

Die Spannungstöße werden an einem elektronischen Zähler mit einem regelbaren Schwellenwert weitergeleitet, so daß alle Stöße oberhalb der Schwellenwertes gezählt werden. Durch Einstellung der Schwelle auf verschiedene Werte können die Anzahl der Teilchen innerhalb gegebener Größenbereiche und somit der Anteil der Teilchen in einer Probe, welche außerhalb eines bestimmten Teilchengrößenbereichs fallen, bestimmt werden.

Das erfindungsgemäße Präparat kann ein beliebiges Medikament aus der großen Anzahl verschiedener zur Inhalation geeigneter Medikamente enthalten, z.B. solche zur Heilung von Bronchialtrakt erkrankungen oder Medikamente zur Verabreichung zur systemischen Wirkung ("systemic action"). Besondere Beispiele von Medikamenten, die in dem erfindungsgemäßen Präparat verwendet werden können, sind Antianaphylactika, wie Natriumchromoglykat, sympathicomimetische Amine, wie Isoprenalin oder Ephedrin, Antibiotika, wie Tetracyclin, Steroide, Enzyme, Vitamine, Antihistamine und Mucolytika, wie N-Acetylcystein. Das Präparat kann auch mehr als ein Medikament in fein zerteilter Form enthalten. So kann ein Präparat z.B. eine Mischung eines Natriumchromoglykats und Isoprenalinsulfat enthalten. Wie oben erwähnt, sollte das Medikament in feinzerteilter Form mit einer effektiven Teilchengröße von 0,01 - 10 Mikron, vorzugsweise 1 - 10 Mikron, vorliegen und wenigstens 50 Gew.% des feinzerteilten Medikaments sollten zweckmäßig einen effektiven Teilchengrößenbereich von 2 - 6 μ haben. Wenn das Medikament ein solches von hoher spezifischer

109845/1774

Wirksamkeit ist, kann es empfehlenswert sein, das Medikament mit einem inerten Verdünnungsmittel von ähnlicher Teilchengröße zu verdünnen. Ein solches Präparat sollte natürlich ebenfalls einen groberen Träger mit einer effektiven Teilchengröße im Bereich von $30 - 80 \mu$ enthalten.

Das feste Verdünnungsmittel oder Träger in dem Präparat soll ein nicht-toxisches Material sein, das gegenüber dem Medikament chemisch inert ist, aber es kann gegebenenfalls auch größere Teilchen des Medikaments umfassen. Der Träger hat eine effektive Teilchengröße von $30 - 80 \mu$, vorzugsweise von $30 - 70 \mu$, besonders von $30 - 60 \mu$. Wasserlösliche, feste Verdünnungsmittel oder Träger, die in dem erfindungsgemäßen Präparat enthalten sein können, sind z.B. Dextran, Mannit und vorzugsweise Lactose. Ein besonders bevorzugtes Verdünnungsmittel oder Träger ist kristalline Lactose.

Wie bereits schon erwähnt, ist ein Präparat, das im wesentlichen frei von Teilchen mit einer effektiven Größe im Bereich von 11 bis 29μ ist, besonders erwünscht. Der Ausdruck "im wesentlichen frei" wird hier und in den Ansprüchen verwendet, wenn das Präparat weniger als 10 Gew.%, vorzugsweise weniger als 5 Gew.%, an Teilchen mit einer effektiven Größe von 11 bis 29μ enthält.

109845/1774

Das Verhältnis von Medikament oder anderen feinzerteilten Materialien zum Träger kann je nach dem verwendeten Material variieren. Das optimale Verhältnis ist von der Art des Medikaments und des Trägers und von dem Verfahren abhängig, wie das Präparat angewendet wird. Es wurde festgestellt, daß die Verwendung von etwa 10 bis 75 Gew.% des feinzerteilten Materials und etwa 90 bis 25 Gew.% des Trägers, vorzugsweise von etwa 20 bis 60 Gew.% des feinzerteilten Materials, z.B. etwa 35 bis 50 Gew.% des Medikaments und etwa 65 bis 50 Gew.% des Trägers, zufriedenstellende Ergebnisse liefert.

Das feinzerteilte Medikament oder andere Material kann durch direktes Mahlen auf die gewünschte Teilchengröße hergestellt werden. Der zerkleinerte Träger kann durch Zermahlen des Trägers und anschließendes Abtrennen der gewünschten Fraktion durch übliche Verfahren hergestellt werden, z.B. durch Windsichtung und Sieben. Die Oberflächeneigenschaften der einzelnen Teilchen sowohl vom Medikament als auch vom Träger können durch übliche Verfahren, wie Kristallisation, Sprühtrocknen und Ausfällung, modifiziert werden.

Die Präparate können aus den feinen und groben Bestandteilen hergestellt werden, indem die Bestandteile in einem Mischer, z.B. mit einem Planeten- oder ^{anderem} Rührwerk, zusammen vermischt werden. Erfindungsgemäß wird also auch ein Verfahren zur Herstellung

109845/1774

der erfindungsgemäßen Präparate geschaffen, bei dem das feinzerteilte Material und der grobe Träger nach der Zerkleinerung und gegebenenfalls der Trennung der Bestandteile vermischt werden. Gegebenenfalls können die Oberflächen der Teilchen des Medikaments und/oder Verdünnungsmittels und/oder Trägers mit einem pharmazeutisch verwendbaren Material, wie Stearinsäure, oder Polymeren, wie Polyvinylpyrrolidon, überzogen werden. Dieses Überzugsverfahren kann nebenbei auch dazu dienen, daß das Medikament andauernd freigesetzt wird.

Zusätzlich zu dem Medikament und Träger kann das Präparat noch andere Bestandteile enthalten, wie Färbe- oder Geschmacksmittel, z.B. Saccharin, welche üblicherweise in Inhalationspräparaten enthalten sind. Es wird jedoch bevorzugt, ein Minimum solcher anderer Bestandteile zu verwenden. Falls vorhanden, sollten sie eine effektive Teilchengröße im Bereich von $30 - 80 \mu$ haben.

Die erfindungsgemäßen Präparate werden im allgemeinen in Gelatine-, Plastik- oder andere Kapseln gegeben.

Die Erfindung ist deshalb auch auf eine Dosierungseinheit gerichtet, die aus einer Gelatine- oder ähnlichen Kapsel mit einem pharmazeutischen Präparat besteht, das eine Mischung eines festen, feinzerteilten Medikaments mit einer effektiven Teilchengröße von $0,01 - 10 \mu$ und einem festen, pharmazeutisch verwend-

109845/1774

baren wasserlöslichen Träger mit einer effektiven Teilchengröße von 30 - 80 μ umfaßt.

Die Menge des in der Kapsel enthaltenen Präparats ist natürlich in gewissem Ausmaß von der spezifischen Wirksamkeit und der gewünschten Dosierung des Medikaments abhängig. Vorzugsweise enthält die Kapsel nach Möglichkeit jedoch 10 bis 100 mg des Präparates und bei Medikamenten mit hoher spezifischer Wirksamkeit ist es empfehlenswert, das Medikament mit einem inerten Verdünnungsmittel von ähnlicher Teilchengröße, wie oben beschrieben, zu verdünnen.

Die erfindungsgemäßen Präparate werden anhand der folgenden Beispiele näher erläutert:

Beispiel 1.

Im Handel erhältliche gemahlene kristalline Laktose mit einer effektiven Teilchengröße von 1 bis 100 μ (weniger als 30 Gew.% größer als 60 μ , nicht mehr als 30 Gew.% kleiner als 30 μ) wurden in eine Windsichtungs Vorrichtung gegeben und das Material mit einer effektiven Teilchengröße von weniger als 30 μ entfernt. Das Produkt der Windsichtung enthielt weniger als 4 Gew.% an Material mit einer effektiven Größe von weniger als 32 μ . Dieses Produkt wurde dann durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 63 μ geschickt und ein Laktoseprodukt erhalten, welches weniger als 10 Gew.% an Teilchen mit einer effektiven Teilchengröße von

109845/1774

weniger als 32μ und weniger als 20 Gew.% an Teilchen mit einer effektiven Teilchengröße über 62μ enthielt, was mit einem Alpine-Luftstrahlsieb bestimmt wurde.

Das Medikament oder andere Material, wie Laktose, das das feinzerteilte Material bilden soll, wurde durch eine Strahlmühle in einen Luftstrom geleitet, bis das Produkt wenigstens 50 Gew.% an Teilchen mit einer effektiven Größe von $2 - 6\mu$ entsprechend den Messungen auf einem Coulterzähler enthielt.

Präparate, die die gewünschten Anteile der groben und feinen Materialien enthalten, wurden zusammen in einem Planetenrührwerk vermischt und die Mischung dann durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 30 mesh (0,5 mm) geschickt, um agglomerierte Teilchen zu entfernen oder zu zerkleinern.

Die Präparate wurden dann in Gelatinekapseln gefüllt, die etwa 40 mg des Präparates (Kapsel ca. $1/3$ gefüllt) enthielten, und die Leichtigkeit des Entfernens des Präparates aus der Kapsel festgestellt. Die Leichtigkeit des Entfernens wurde beurteilt, indem eine angebohrte Kapsel in den Kapselhalter des Pulver-Insufflators der Französischen Patentschrift Nr. 1 471 722 angebracht wurde. Der Insufflator wurde dann in einer Öffnung in der Seitenwand einer an eine Saug- bzw. Druckvorrichtung ("bellows") angeschlossene Kammer befestigt. Diese Vorrichtung war derart angebracht, daß Luft durch die Kammer gesogen wurde,

109845/1774

wobei der Insufflator als Lufteinlaß in einer Menge von 1 Liter pro Sekunde diente. Jeder Einsaugvorgang der Saugvorrichtung dauerte eine Sekunde.

Die Kapsel wurde vor der Anbringung in den Insufflator gewogen. Mit der Saugvorrichtung wurden sieben Saugvorgänge (jeweils 1 Sekunde) vorgenommen und die Kapsel wurde erneut gewogen, um die Menge des aus der Kapsel entfernten Pulvers zu bestimmen. Die Menge des entfernten Pulvers entspricht dem Fließ- bzw. Wirbelvermögen des Pulvers.

Die hergestellten und untersuchten Präparate sind in Tabelle I. dargestellt. Zum Vergleich wurde in jedem Fall ein Präparat, welches kein grobes Verdünnungsmittel enthielt, hergestellt und getestet. Diejenigen Präparate, die den groben Träger enthielten, wurden aus der Kapsel in einer zufriedenstellenden Menge, im allgemeinen von 85 bis 90% des Präparates entfernt, während die Entleerungsmenge bei Fehlen des groben Verdünnungsmittels viel geringer, nämlich ungefähr 15% oder weniger, und nicht vorherbestimmbar war.

Beispiel 2

Zum Vergleich wurde eine Reihe weiterer Präparate hergestellt, die grobes Trägermaterial enthielten, das einen merklichen Anteil an Teilchen mit einer effektiven Größe außerhalb des Bereiches von 30 bis 80 μ besaßen. Die Entleerungsmengen für diese Präparate sind in Tabelle 2. angegeben.

109845/1774

Aus diesen Ergebnissen ist ersichtlich, daß die Entleerungsmenge einer Kapsel, die ein Präparat enthält, das einen merklichen Anteil an Teilchen mit einer effektiven Größe außerhalb des Bereiches von 30 - 80 μ umfaßt, sehr niedrig und nicht vorherbestimmbar war. Dadurch sind solche Präparate zur Inhalation nicht zufriedenstellend geeignet.

- Tabelle 1 -

Tabelle 1.

Reines Material: Art des Materials und effektive Teilchengröße	Verwendete Gew.-Teile	Grober Träger: Art des Materials und effektive Teilchengröße	Verwendete Gew.-Teile
Natriumchromoglykat (1-10/u, wenigstens 50 Gew.-% im Bereich von 2-6/u)	20	Kristalline Laktose (32-63/u)	19,9
Isoprenalinsulfat (1-10/u, wenigstens 50 Gew.-% im Bereich von 2-6/u)	0,1		
Isoprenalinsulfat (1-10/u, wenigstens 50 Gew.-% im Bereich von 2-6/u)	0,1	Kristalline Laktose (32-63/u)	19,9
Kristalline Laktose (1-10/u, wenigstens 50 Gew.-% im Bereich von 2-6/u)	20		
Tetracyclin (1-10/u, wenigstens 50 Gew.-% im Bereich von 2-6/u)	14	Kristalline Laktose (32-63/u)	26
Penizillin G. (1-10/u, wenigstens 50 Gew.-% im Bereich von 2-6/u)	10	Kristalline Laktose (32-63/u)	30

1792207

109845/1774

BAD ORIGINAL

Tabelle 2.

Art des reinen Materials	Effektive Teilchengröße in Mikron	Verwendete Art des Proben gew.-Teile Materials	Effektive Teilchengröße in Mikron	Verwendete gew.-Teile Materials	gew.-% des aus der Kapsel entfernten Materials	
Natriumcarboxyglykat	1-10, wenigstens 50 gew.-%, 2-6	20	Kristalline Laktose	32-63	20	37,2
"	"	10	"	weniger als 30	30	0+)
"	"	30	"	"	10	10+)
"	"	20	"	"	20	0 +)
"	"	0	"	1 - 100	40	vollkommen nicht vorherbestimmbar
"	"	20	"	10 - 30	20	20+)
"	"	20	"	10 - 63	20	58,6

109845/1774

109845/1774

Die in der Tabelle mit einem +) bezeichneten Ergebnisse waren nicht vorherbestimmbar und viele Ergebnisse waren in Widerspruch zu der allgemeinen Tendenz, die gefunden werden konnte.

Die Ergebnisse dieser Tests geben deshalb die allgemeine Tendenz wieder und sind nicht Mittelwerte der verschiedenen Ergebnisse der durchgeführten Versuche.

1792207

M

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Pulverpräparat zur Inhalation, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Mischung aus einem festen, fein zerteilten Medikament mit einer effektiven Teilchengröße von etwa 0,01 - 10 Mikron und einem festen, pharmazeutisch verwendbaren, wasserlöslichen Träger mit einer effektiven Teilchengröße von etwa 30 - 80 Mikron umfaßt.
2. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es im wesentlichen frei von Teilchen mit einer effektiven Teilchengröße von etwa 11 - 29 Mikron ist.
3. Präparat nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Medikament eine effektive Teilchengröße von etwa 1 - 10 Mikron besitzt.
4. Präparat nach Anspruch 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens 50 Gew.-% des fein zerteilten Medikaments in einer effektiven Teilchengröße von etwa 2 - 6 Mikron vorliegen.
5. Präparat nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger eine effektive Teilchengröße von über 30 - 70 Mikron besitzt.
6. Präparat nach Anspruch 1 - 5, dadurch gekennzeichnet, daß

109845/1774

- 2 -
15

das Medikament mit einem festen, pharmazeutisch verwendbaren, wasserlöslichen Verdünnungsmittel der gleichen effektiven Teilchengröße verdünnt ist.

7. Präparat nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger Teilchen des Medikamentes mit einer effektiven Teilchengröße von etwa 30 - 80 Mikron umfaßt.
8. Präparat nach Anspruch 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger oder das Verdünnungsmittel aus Dextran, Mannit oder Laktose, vorzugsweise kristalline Laktose besteht.
9. Präparat nach Anspruch 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Medikament Natriumchromoglykat, Isoprenalin und/oder Ephedrin bzw. Salze davon, ist.
10. Präparat nach Anspruch 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß es etwa 10 bis 75 Gew.-% an fein zerteilten Materialien und etwa 90 bis 25 Gew.-% an dem Träger enthält.
11. Präparat nach Anspruch 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Medikament oder Trägerteilchen enthält, dessen Oberfläche modifiziert, vorzugsweise mit einem pharmazeutisch verwendbaren Material überzogen worden ist.

1792207

- 5 -
16

12. Dosierungseinheit, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus einer vorzugsweise durchstochenen Kapsel mit einem Präparat nach den Ansprüchen 1 bis 11 besteht.

Der Patentanwalt

L. Venn

109845/1774

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)